

原 著

食道粘膜下層癌の臨床病理学的検討と治療方針

大阪市立大学第2外科

竹村 雅至 大杉 治司 高田 信康 岸田 哲 西川 正博
奥田 栄樹 上野 正勝 田中 芳憲 福原研一朗 木下 博明

食道粘膜下層癌の治療方針を臨床病理学的因子・リンパ節転移の状況より検討した。対象と方法：3領域リンパ節郭清術を施行した症例のうち主病巣の病理組織学的検索でpT1bであった50例を用いた。結果：リンパ節転移は18例にみられ、転移陰性32例に高分化型扁平上皮癌、脈管侵襲陰性例が多かった。多変量解析では脈管侵襲の有無がリンパ節転移に最も関与した因子であった。総郭清リンパ節2532個中63個に転移を認め、長径10mm以下は41個・6mm以下は19個であった。9mm以下のリンパ節で、肉眼的転移判定は困難であった。リンパ節再発が2例、血行性転移が3例にみられ、5年生存率は84%で、脈管侵襲陽性例の生存率が有意に悪かった。結論：粘膜切除可能なpT1b食道癌には診断的粘膜切除を行い、高分化型扁平上皮癌で脈管侵襲陰性の場合はリンパ節転移の可能性が低い、これ以外の症例には追加治療としてリンパ節郭清が必要である。

はじめに

近年、内視鏡診断の進歩などにより早期に発見される食道癌が増加してきている。このうち深達度m2までの食道癌では、リンパ節転移や脈管侵襲がないと報告され、内視鏡的粘膜切除が適応されている。ところが、粘膜筋板や粘膜下層に達した場合、リンパ節転移を認める例が多くなるため根治のためには広範囲なリンパ節郭清を伴う食道切除術が必要とされている。しかし、これら過大な手術侵襲を回避することが出来ないのであろうか。

そこで当科で経験した3領域リンパ節郭清を含む食道癌根治術を施行した粘膜下層癌(pT1b)を対象とし、臨床病理学的所見およびリンパ節転移状況からみた食道粘膜下層癌の治療方針について検討した。

対象と方法

我々の施設では、1986年から2000年6月までに食道癌256例に対し3領域リンパ節郭清を含む食道切除を行ってきたが、このうち切除標本の病理組織学的検索により多発例を除く粘膜下層癌(pT1b)と診断された50例を対象とし、主病巣の病理組織学的因子とリンパ節転移の関係、およびリンパ節転移状況や転移陽性リンパ節長径の分布を検討するとともにその予後を検討

し、食道粘膜下層癌に対する治療方針についての検討を行った。

臨床病理組織学的事項は食道癌取扱い規約第9版¹⁾に従い記載し、pT1bの深達度亜分類は、Kodamaら²⁾の文献に従って分類した。また、リンパ節は術中あるいは術直後の固定前に余剰脂肪組織を取り除いた後、3方向の径を測定し、最大径をもってリンパ節径とした。肉眼的なリンパ節転移判定は森崎ら³⁾の方法に従い、触診上リンパ節が硬いと判定されたもの、および最大径が5mm以上に腫大したリンパ節はその割面で色調の変化が見られたものを陽性とした。病理組織学的なリンパ節転移の有無は、摘出リンパ節の最大割面で切り出し、ヘマトキシリン・エオジン染色を用い診断した。

また、腫瘍マーカー(SCC・CEA)値は術直前の値を用い、out off値はそれぞれ1.5ng/ml・6.5ng/mlとしている。

統計学的な有意差の検討は、Mann-Whitney U検定、分散分析および χ^2 検定を用い、リンパ節転移の有無に関する多変量の解析にはロジスティック回帰分析を用い、危険率が0.05未満の場合に有意差ありとした。一方、生存率の解析は、Kaplan-Meier法を用いLogrank testで有意差検定を行い、同様に危険率が0.05未満の場合に有意差ありとした。統計解析ソフトにはStat View5.0Jを用いた。

Table 1 Histological findings of pT1b esophageal cancer according to depth of tumor invasion

	sm1 (n = 18)	sm2 (n = 13)	sm3 (n = 19)	p value
Lymph node metastasis	22%	54%	37%	0.1902
Lymphatic invasion	17%	69%	37%	0.0104
Blood vessel invasion	6%	8%	5%	0.9577
Histological classification	well differentiated sq	33%	15%	0.1001
	moderately differentiated sq	39%	77%	
	poorly differentiated sq	28%	8%	

sq : squamous cell carcinoma

Statistical analysis using by χ^2 test

Table 2 Demographic and pathological data of submucosal cancer of the esophagus

	pN +	pN -	p value	
Number of patients	18	32		
Gender	(M : F)	12 : 6	28 : 4	0.1381
Age (year)	(mean \pm SD)	66.7 \pm 7.8	64.0 \pm 9.2	0.3366
Preoperative CEA level	Positive	4	7	0.9999
	Negative	14	25	
Preoperative SCC level	Positive	2	5	0.9999
	Negative	16	27	
Location of tumor	Ut	3	8	0.5363
	Mt	12	21	
	Lt + Ae	3	3	
Depth of tumor invasion	sm 1	4	14	0.1049
	sm 2	7	6	
	sm 3	7	12	
Tumor maximum diameter	3.9 \pm 2.8	2.6 \pm 1.7	0.1843	
Histological classification	well differentiated sq	0	11	0.0177
	moderately differentiated sq	11	14	
	poorly differentiated sq	7	7	
Infiltrative growth pattern	Expansive	3	12	0.1990
	Imtermitted	15	20	
Lymphatic and/or blood vessel invasion	Positive	12	8	0.0065
	Negative	6	24	

sq : squamous cell carcinoma

結 果

1) 背景因子・病理組織学的因子

食道 pT1b 癌50例の内訳は男性40例,女性10例で,平均年齢64.9歳(45~83歳)であった。主病巣の占居部位は, Ut : 11例, Mt : 33例, Lt + Ae : 6例であった。主病巣の深達度の亜分類は, sm1 : 18例, sm2 : 13例, sm3 : 19例で, 組織型は高分化型扁平上皮癌 : 11例, 中分化型扁平上皮癌 : 25例, 低分化型扁平上皮癌 : 14例であった。リンパ管侵襲は19例に陽性で, 血管侵襲は3例に陽性であった。また, 対象の観察期間は1か月~127か月におよび平均37か月であった。

このうち, 病理組織学的にリンパ節転移は18例(男性 : 12例, 女性 : 6例, 平均年齢66.7歳)に認められた。これら症例の総転移リンパ節個数は63個であった。主病巣の深達度亜分類別では, sm1 : 4例(22.2%), sm2 : 7例(53.8%), sm3 : 7例(36.8%)に転移がみられ, リンパ節転移の程度は, pN1 : 5例, pN2 : 10例, pN3 : 2例, pN4 : 1例であった。リンパ管侵襲は10例に陽性で, 血管侵襲は3例に陽性であった。

深達度亜分類別にリンパ節転移率, リンパ管および血管侵襲の陽性率をみると, 血管侵襲陽性率には差がないものの, リンパ管侵襲陽性率は sm1 に比べ sm2

Table 3 Nine cases of submucosal esophageal cancer with well differentiated squamous cell carcinoma, no lymphatic invasion and no blood vessel invasion

Case	Gender	Age	Location of tumor	Histological classification	Depth of invasion	Lymph node metastasis	Lymphatic invasion	Blood vessel invasion	Type of recurrence
1	Male	72	Mt	well Sq	sm1				Liver metastasis
2	Female	70	Mt	well Sq	sm1				
3	Male	62	Ut	well Sq	sm1				
4	Male	60	Mt	well Sq	sm1				
5	Male	51	Mt	well Sq	sm1				
6	Male	59	Mt	well Sq	sm2				
7	Male	67	Mt	well Sq	sm2				
8	Male	64	Ae	well Sq	sm3				
9	Male	45	Mt	well Sq	sm3				

well sq : well differentiated squamous cell carcinoma

Table 4 Multivariate logistic analysis of clinicopathological factors for relating to lymph node metastasis

Variants		Relative Risk (95% confidence interval)	p value
Gender	Male	0.275 (0.044 6.518)	0.1946
Preoperative CEA level	Positive	0.536 (0.080 3.600)	0.5207
Preoperative SCC level	Positive	0.329 (0.030 3.618)	0.3632
Location of tumor	Ut + Lt + Ae	0.941 (0.177 4.997)	0.9427
Depth of tumor invasion	sm 2	1.191 (0.150 14.402)	0.8907
	sm 3	0.941 (0.455 5.888)	0.9482
Tumor maximum diameter	3.0 cm	2.733 (0.509 14.659)	0.2407
Histological classification	Well differentiated sq	0.857 (0.457 1.604)	0.9672
Infiltrative growth pattern	Intermitted	2.108 (0.331 13.412)	0.4295
Lymphatic and/or blood vessel invasion	Positive	6.120 (0.919 40.741)	0.0610

sq : squamous cell carcinoma

とsm3は明らかに増加していた。また、リンパ節転移率はsm1に比べsm2とsm3は増加するものの有意ではなかった (Table 1)。

リンパ節転移陽性例と陰性例の臨床病理組織学的な因子について比較した。性別、年齢には差がなく、深達度亜分類および腫瘍長径にも差がなかった。しかし、リンパ節転移陰性例では高分化型扁平上皮癌が有意に多く、脈管侵襲陰性例が有意に多かった (Table 2)。そこで、今回の症例のうち高分化型扁平上皮癌で脈管侵襲陰性を満たす症例をみると9例のみであり、これら症例には実際にリンパ節転移はなかった (Table 3)。

次いで、これらの臨床病理学的因子のうち、どれがリンパ節転移に最も関与しているかを多変量ロジスティック回帰分析を用い検討した。この結果、脈管侵襲の有無がリンパ節転移の有無に最も関係した因子で、このときの相対リスクは6.120であり、脈管侵襲が陽性の症例ではリンパ節転移のリスクは脈管侵襲の無い症例に比べ約6倍高い傾向にあった (Table 4)。

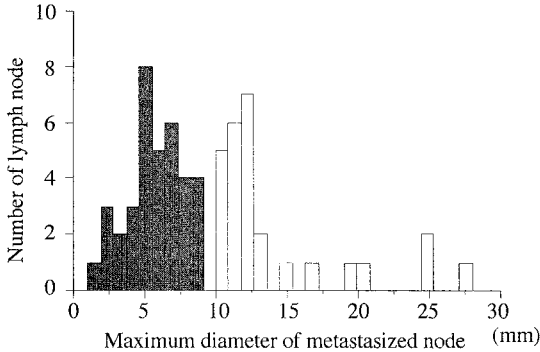
2) リンパ節転移部位・個数

総郭清リンパ節2532個 (平均郭清個数50.6個/例) のうち組織学的に転移陽性と診断されたリンパ節は63個 (2.5%) で、各転移例における平均転移個数は3.4個であった。1個～3個の転移がみられたのは10例で、4個以上の転移は8例にみられた。頸部リンパ節への転移個数は4個、胸部は36個、腹部は23個であった。また、Ut例には腹部リンパ節転移はなくLt + Ae例には頸部リンパ節への転移はなかった。一方、反回神経周囲リンパ節への転移は11例と多く、このうち反回神経周囲リンパ節のみに転移がみられ、他の領域への転移のない症例は4例であった。

3) 転移リンパ節径の検討

転移リンパ節の長径は1mmから28mmで、平均9.2mmであった。10mm以下は41個 (65.1%) で、6mm以下も19個 (30.1%) 認められた (Fig. 1)。頸部・胸部・腹部の各領域の転移リンパ節の平均径は、頸部：10.8 ± 10.5mm、胸部：9.2 ± 5.0mm、腹部：8.9 ± 5.4mmで、

Fig. 1 Histogram of maximum diameter of metastasized node



各領域間には差がなかった。

一方、転移陽性リンパ節中、肉眼的に転移ありと判断したのは41個で、22個は転移なしと判断していた。これを径により細分すると、10mm以上では27個中22個(81.5%)を陽性と診断し、9mm以下では36個中19個(52.8%)のみを陽性と診断しているにすぎなかった。統計学的に長径9mm以下のリンパ節ではこれ以上のリンパ節に比べて肉眼的診断率は有意に低かった(p<0.02)。

4) 再発形式

再発形式をみるとリンパ節再発が2例、血行性転移が3例にみられた。リンパ節再発症例はsm1およびsm3の症例で2例とも頸部リンパ節の再発で、血行性転移例はsm2例が2例、sm3例が1例であった。リンパ節再発はリンパ節転移陽性例にのみみられた (Table 5)。

5) 生存率

3領域リンパ節郭清を行った粘膜下層癌の全例での cancer specific な3年生存率は89%で5年生存率は84%であった。リンパ節転移の有無・年齢・深達度亜分類・主占居部位・腫瘍長径・分化度・浸潤増殖様式・リンパ管侵襲の有無・術前腫瘍マーカーで生存率をみたところ、術前 SCC 抗原陽性例で有意に生存率が悪く、脈管侵襲陽性例で生存率が悪い傾向を認めた (Table 6)。

また、反回神経周囲のリンパ節に転移があった11例のうち反回神経周囲のみに局限した4例では再発死はみられなかった。

考 察

食道癌取扱い規約によると、食道表在癌は癌腫の壁

Table 5 Pattern of recurrence after radical esophagectomy for the patients with pT1b esophageal cancer

Pattern of recurrence	No. of cases	pN(-)	pN(+)	
Hematogenous	Liver	1	0	1
	Lung	1	1	0
	Brain	1	1	0
Local	0	0	0	
Lymphatic	2	0	2	

深達度が粘膜下層までにとどまる食道癌と定義され、リンパ節転移の有無は問わないこととされている。この表在癌のうち深達度がm2までであれば、所属リンパ節転移の可能性は少なく内視鏡的粘膜切除によって根治が可能であるとされている^{4,5)}。しかし、粘膜筋板および粘膜下層に達した場合にはリンパ節転移がみられ、その治療のためにはリンパ節郭清を伴う食道切除が必要であるとされている¹⁾。しかし、本邦で食道癌根治術の標準術式とされている3領域リンパ節郭清を含む食道切除術は、生体に与える手術侵襲が過大であり、高齢者リスクを伴う症例では本術式を施行しがたい。その一方で、最近では内視鏡的粘膜切除術の適応を拡大し、粘膜下層癌にも粘膜切除術を適応する報告も散見されるが、リンパ節転移の有無の判断は近年の超音波内視鏡などの画像診断技術の向上によっても依然として困難とされており現在のところ相対的適応にとどまっているにすぎない⁶⁾。

本邦における食道癌のリンパ節転移の術前検索には、超音波内視鏡とCTが最も汎用されている。この転移リンパ節の診断能についてはCTより超音波内視鏡の方が優れているとする報告が多い⁷⁾。しかし、超音波内視鏡でも神津らは長径10mm以下、Natsugoeらは6mm以下のリンパ節では診断能が低下することを報告している。実際、今回の検討で示されたように、転移陽性リンパ節のうち長径10mm以下のリンパ節は転移リンパ節中65.1%を占め、しかも長径6mm以下のリンパ節でも30.1%を占めていることがわかった。したがって、現在行われている超音波内視鏡を含む術前検査では転移リンパ節の術前転移判定は困難であると言わざるをえず、食道粘膜下層癌のうち超音波内視鏡などでリンパ節転移がないと判断した症例に粘膜切除術を行うことは危険である⁸⁾⁻¹⁰⁾。また、術中の肉眼的判定でも9mm以下のリンパ節では約半数のリンパ節が転移陰性と判断している状況を考慮すると、現在のと

Table 6 Clinicopathological characteristics and prognosis of 50 patients who underwent curative resection for submucosal esophageal cancer

		Survival rate			p value
		1 year	3 year	5 year	
All cases		97.4	89.7	84.1	
Gender	Male	100	95.0	86.4	0.5029
	Female	90.0	77.1	77.1	
Location of tumor	Middle thoracic esophagus	96.0	90.9	83.4	0.6635
	other	100	85.7	85.7	
Histological classification	Well differentiated sq	100	85.7	57.1	0.4054
	Moderately differentiated sq	95.2	95.2	95.2	
	Poorly differentiated sq	100	80.0	80.0	
Maximum tumor diameter	< 3.0 cm	95.8	95.8	87.8	0.3768
	3.0 cm	100	81.5	81.5	
Infiltrative growth pattern	Expansive	91.7	82.5	66.0	0.1413
	Imtermitted	100	93.8	93.8	
Depth of invasion	sm 1	100	100	100	0.3568
	sm 2	90.9	90.9	45.5	
	sm 3	100	83.9	83.9	
Lymph node metastasis	positive	92.3	83.1	83.1	0.4772
	negative	100	93.8	88.3	
Preoperative CEA level	positive	100	83.3	83.3	0.9687
	negative	96.0	91.2	84.2	
Preoperative SCC level	positive	100	33.3	33.3	0.0067
	negative	97.0	97.0	90.5	
lymphatic and/or blood vessel invasion	positive	92.9	70.7	70.7	0.0536
	negative	100	100	90.9	

sq : squamous cell carcinoma

ころ術前検査でリンパ節転移がないと確実に判断することは困難である。

そこで今回、我々の施設で経験した粘膜下層癌例をリンパ節転移の有無によって主病巣の病理組織学的因子に差があるかをみたところ、粘膜下層癌でリンパ節転移のない症例では高分化型扁平上皮癌と脈管侵襲陰性例が有意に多いことが分かった。実際我々の症例のうちこの2因子を満たす症例は9例で、これらは全例でリンパ節転移が陰性であり、リンパ節再発はなく血行性転移による再発が1例にみられたのみであった。また、臨床病理組織学的因子のうちどの因子が最もリンパ節転移に影響があるかを多変量解析によってみたところ、統計学的に有意ではなかったものの脈管侵襲の有無がリンパ節転移の有無に最も影響を与える可能性があることがわかった。同様に、富松ら¹¹⁾のsm食道癌の検討ではリンパ節転移の有無によるsm食道癌の臨床病理学的な差異は少なく、リンパ管侵襲のみがリンパ節転移と関係していることを報告し、渡辺ら¹²⁾も

sm食道癌のリンパ節転移と最も関係する因子はly(+)とv(+)であったと報告している。以上より、食道癌粘膜下層癌に対して診断的粘膜切除を施行した場合、主病巣が脈管侵襲陽性ならばリンパ節転移陽性の可能性が高く、リンパ節郭清を含む食道切除などの追加治療を考慮する必要がある。この際のリンパ節郭清の範囲は胸部下部食道癌症例では頸部郭清は縮小できる可能性があると思われる。また、一方で高分化型扁平上皮癌で脈管侵襲陰性の症例ではリンパ節転移の可能性は低い、この場合血行性再発の可能性を考えて追加治療を行う必要があると思われる。

井手ら¹³⁾の食道sm癌の手術成績の検討によると、食道sm癌全例の5年生存率は71.1%であったが、n(+)sm癌のそれは38.6%でn(-)sm癌の85.5%に比べ有意に低いことを報告しn(-)sm食道癌では良好な予後が期待できる。今回の我々の生存率の検討では、リンパ節転移の有無で差がなかったが、これには症例数が少ないことと、転移個数が1~3個と少なく比較的

予後のよい転移個数の少ない症例が半数以上を占めたことが影響していると考えられる。しかし、根治切除を行った粘膜下層癌でも術前 SCC 抗原陽性症例や、脈管侵襲陽性症例では再発死亡が増加する可能性が示唆され、術後の追加治療が必要であると考えられる。

以上より、食道粘膜下層癌に対する治療方針をまとめてみた。現在ところ、画像診断によるリンパ節転移の有無の診断は困難であり、通常観察や超音波内視鏡によって粘膜切除が可能であると判断された粘膜下層癌症例に対しては、まず診断的粘膜切除術を行い、切除標本の病理組織学的な検索で切除断端が陰性・高分化扁平上皮癌および脈管侵襲陰性を満たす場合には、リンパ節転移の可能性が少ないと判断し、予防的な化学療法を行うか厳重な経過観察のもとで血行性転移に対するフォローアップを行うことが可能であると思われる。しかし、前述の条件を満たさない症例では、郭清領域に関しては下部食道癌例では頸部郭清は省略できる可能性はあるものの、両側反回神経周囲リンパ節を含めた十分なリンパ節郭清が必要と思われる。

文 献

- 1) 食道疾患研究会編：食道癌取り扱い規約 .第9版 .金原出版，東京，1999
- 2) Kodama M, Kakegawa T : Treatment of superficial cancer of the esophagus : A summary of responses to a questionnaire on superficial cancer of the esophagus in Japan. *Surgery* 123 : 432-439, 1998
- 3) 森崎善久，島 伸吾，米川 甫ほか：食道癌切除例における転移リンパ節の診断に関する検討 肉眼診断と組織診断との対比 .日消外会誌 25 : 972-977, 1992
- 4) 村田洋子，鈴木 茂，林 和彦ほか：食道病変のEMR：内視鏡内科医から見た適応とピットフォール 食道癌症例について .臨外 54 : 1271-1275, 1999
- 5) 富松久信，柳澤昭夫，早期食道癌の病理 表在癌とリンパ節転移との関係 .臨消内科 12 : 1687-1693, 1997
- 6) 幕内博康，島田英雄，千野 修ほか：食道 sm 癌の治療方針を踏まえた診断戦略 .消内視鏡 11 : 1369-1376, 1999
- 7) Van Dam J : Endosonographic evaluation of the patient with esophageal cancer. *Chest* 112 : 184-190, 1997
- 8) 神津照雄，有馬美和子，小出義雄ほか：超音波内視鏡による上部消化管のリンパ節転移診断 食道癌および噴門癌 消内視鏡 5 : 209-217, 1993
- 9) Natsugoe S, Yoshinaka H, Morinaga T et al : Ultrasonographic detection of lymph-node metastasis in superficial carcinoma of the esophagus. *Endoscopy* 28 : 674-679, 1996
- 10) Funai T, Osugi H, Higashino M et al : Estimation of lymph node metastasis by size in patients with intrathoracic esophageal cancer. *Br J Surg* 87 : 1234-1239, 2000
- 11) 富松久信，加藤 洋，柳澤昭夫ほか：n(+)食道 sm 癌・n(-)食道 sm 癌の病理学的比較 .消内視鏡 11 : 1355-1368, 1999
- 12) 渡辺英伸，小向慎太郎，味岡洋一ほか：m3・sm1食道扁平上皮癌の病理 .胃と腸 33 : 985-992, 1998
- 13) 井手博子，江口礼紀，中村 努ほか：食道表在癌の治療成績 吉田 操，幕内博康，神津照雄ほか編 .食道表在癌 画像診断と病理 .医学書院，東京，1993, p122-129

The Therapeutic Strategy of Submucosal Esophageal Cancer by
Clinicopathological Findings and Lymph Node Metastasis

Masashi Takemura, Harushi Osugi, Nobuyasu Takada, Satoru Kishida, Masahiro Nishikawa
Eiki Okuda, Masakatsu Ueno, Yoshinori Tanaka, Kennichirou Fukuhara and Hiroaki Kinoshita
Second Department of Surgery, Osaka City University Medical School

We studied the therapeutic strategy in submucosal esophageal cancer using clinicopathological factors and metastasized node size. Patients and Methods : 50 patients with pT1b esophageal cancer undergoing 3-field lymph node dissection were evaluated. Results : Of the 50 patients, lymph node metastasis was found in 18. Clinicopathologically, the incidence of well differentiated squamous cell carcinoma, negative lymphatic or blood vessel invasion was higher in the 32 patients without lymph node metastasis than the 18 with. In multivariate analysis, the negative lymphatic or blood vessel invasion was the most affecting factor for contributing to lymph node metastasis. Of the 2532 nodes dissected, the number of metastasized nodes was 63, including 41 with a major axis of 10mm or shorter and 19 with a major axis of 6mm or shorter in length. Macroscopic diagnosis of metastasis was difficult in nodes less than 9mm in diameter. Survival was 84% 5 years after surgery and 5 patients died of cancer recurrence 3 hematogenous and 2 lymphatic. Those with lymphatic invasion showed significantly poorer prognosis than others. Conclusions : For the patients with pT1b esophageal cancer who can indicate endoscopic mucosal resection, the diagnostic mucosal resection was selected first. If the lesion was well differentiated squamous cell carcinoma and had no lymphatic or blood vessel invasion, the possibility of lymph node metastasis was low. But, the 3-field lymph node dissection was required in the other patients

Key words : submucosal esophageal cancer, endoscopic mucosal resection, lymph node metastasis

[Jpn J Gastroenterol Surg 34 : 1695-1701, 2001]

Reprint requests : Masashi Takemura Second Department of Surgery, Osaka City University Medical School

1-4-3 Asahimachi, Abeno-ku, Osaka, 545-8586 JAPAN
